REPÚBLICA PORTUGUESA
SAÚDE

SNS
SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE

DGS desde 1899
Direção-Geral da Saúde

Maria da Graça Gregório de Freitas

Digitally signed by Maria da Graça Gregório de Freitas
DN: c=PT, o=Direção-Geral da Saúde, cn=Maria da Graça Gregório de Freitas
Date: 2019.12.19 09:58:34 Z

NORMA DGS

NORMA CLÍNICA: 009/2019

Abordagem Diagnóstica e Terapêutica do Angioedema Hereditário

PUBLICAÇÃO: 19 de dezembro de 2019

PALAVRAS-CHAVE: Angioedema hereditário, Diagnóstico, Terapêutica da crise aguda, Terapêutica profilática de curta duração, Terapêutica profilática de longa duração

www.dgs.pt

A presente Norma foi elaborada no Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e do Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade.

Painel de Peritos:
Dra Amélia Spínola Santos, Dra Ana Júlia Pedro, Dr António Moniz de Sousa, Dr Artur Bonito Vítor, Prof. Doutor Celso Pereira, Dra Eunice Castro, Dra Gabriela Pereira, Dra Graça Loureiro, Dr João Pedro Baptista, Prof. Doutor Manuel Branco Ferreira (coordenação científica), Dra Paula Leiria Pinto e Dr Rui Costa.

Revisão Científica:
Ordem dos Médicos e a Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas (criada pelo Despacho n.º 8468/2015 de 3 de agosto de 2015).

Os peritos envolvidos na elaboraçãoda presente norma cumpriram o determinado pelo Decreto-Lei n.º 14/2014 de 22 de janeiro, no que se refere à declaração de inexistência de incompatibilidades.

dqs@dgs.min-saude.pt

NORMA CLÍNICA[a]

1. Devem ser considerados como tendo suspeita clínica de angioedema hereditário (AEH) todas as pessoas com (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) [1-15]:
    a) Pelo menos, uma das apresentações seguintes:
        i. Episódios recorrentes de angioedema mucocutâneo, que podem ocorrer em qualquer localização, mas mais frequentemente na face, extremidades ou genitais, sem urticária e sem prurido, na ausência de outra causa:
        ii. Episódios recorrentes de angioedema da mucosa gastrintestinal, na ausência de outra causa;
        iii. Episódios recorrentes de angioedema orofaríngeo e/ou laríngeo, na ausência de outra causa.
    b) Familiares em primeiro grau de pessoas com AEH.

2. Nas pessoas com suspeita de AEH devem ser efetuados os seguintes doseamentos para a confirmação laboratorial do diagnóstico (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) [1-15]:
    a) C4;
    b) C1 inibidor quantitativo;
    c) C1 inibidor funcional;
    d) Fração C1q do complemento.

3. Para a confirmação laboratorial do diagnóstico devem existir, pelo menos, dois doseamentos mostrando valores alterados, separados entre si por 1 a 3 meses (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)[1-10].

4. Nos casos com forte suspeição clínica, mas com estudo do complemento normal em dois ou mais doseamentos, devem ser realizados testes genéticos de diagnóstico[b] (consultar Norma da Direção-Geral da Saúde) para a mutação do gene SERPING1 (C1 inibidor) ou do Fator XII da coagulação ou da angiopoietina-1 ou para mutações em outros genes identificados (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) [1-15].

[a] A tabela de níveis de evidência e graus de recomendação da presente Norma é a definida pela Sociedade Europeia de Cardiologia.
[b] As amostras celulares devem ser enviadas para o Instituto Português de Sangue e Transplantação do Centro.

5. Em crianças com menos de 1 ano de idade com suspeita de AEH devem ser realizados testes genéticos de diagnóstico de acordo com situação clínica e contexto individual, devidamente fundamentado (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa) [1-8].

6. De acordo com os resultados dos doseamentos séricos das frações do complemento e dos testes genéticos, o AEH deve ser classificado em (Anexo I, Quadro 1) (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) [1-8]:
    a) AEH tipo I ou quantitativo;
    b) AEH tipo II ou qualitativo;
    c) AEH com complemento normal.

7. Deve ser referenciada a consulta de especialidade hospitalar com experiência no diagnóstico e seguimento de pessoas com AEH, a efetivar no prazo máximo de 30 dias, a pessoa com suspeita diagnóstica ou com diagnóstico de AEH (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) [1-8].

8. Deve ser proposto aos familiares até 3º grau de pessoas com diagnóstico de AEH a realização dos meios complementares de diagnóstico definidos nos termos da presente Norma, para a identificação de casos assintomáticos ou pouco-sintomáticos (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa) [7,9].

9. O tratamento de AEH deve incluir (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)[1-8]:
    a) Medidas gerais:
        i. Educação para a saúde;
        ii. Minimização dos fatores de risco.
    b) Medidas específicas:
        i. Terapêutica da crise aguda (Anexo II, Quadro 1):
            (i) Administração de fármacos específicos;
            (ii) Garantia de permeabilidade da via aérea e internamento em unidade de cuidados intensivos, sempre que necessário;
            (iii) Terapêutica de suporte, sempre que necessário;
            (iv) Início ou aumento do tratamento profilático de longa duração, atendendo às limitações: idade, gravidez, amamentação.

ii. Terapêutica profilática de curta duração quando necessário, nos termos definidos na presente Norma (Anexo II, Quadro 2);

iii. Terapêutica profilática de longa duração quando necessário, nos termos definidos na presente Norma (Anexo II, Quadro 3).

10. Deve ser efetuada educação para a saúde dirigida à pessoa com AEH e/ou representante legal e/ou cuidador, relativa às situações clínicas que requerem terapêutica da crise aguda, com enfoque em (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)[1-8]:

a) A pessoa deve ser sempre portadora de terapêutica específica de crise e treinada para a autoadministração de terapêuticas específicas (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I):

i. No caso de não ser possível o treino para a autoadministração, deve ser proposto e realizado treino ao representante legal e/ ou cuidador para a administração;

ii. Na impossibilidade de treino do representante legal e/ou do cuidador, a pessoa com AEH deve ser portadora de terapêutica específica para a crise aguda de AEH e das indicações médicas relativas à sua administração, para que possa ser administrada por profissional de saúde por profissional de saúde (médico ou enfermeiro ou farmacêutico);

iii. A autoadministração ou a administração por cuidador deve ser realizada no início dos sintomas, de acordo com algoritmo de programação de tratamento;

iv. Cada pessoa com AEH deve ser portadora de duas doses terapêuticas de fármacos específicos para a crise aguda de AEH.

b) A terapêutica específica de crise aguda deve ser administrada de forma imediata:

i. Pela pessoa com AEH previamente treinada/capacitada;

ii. Por cuidador previamente treinado/capacitado;

iii. Por profissional de saúde, na ausência de capacitação da pessoa e/ou do cuidador.

c) Após a administração da terapêutica de crise aguda, a pessoa e/ou cuidador deve comunicar ao médico assistente;

d) No caso da pessoa não ser portadora de terapêutica específica de crise aguda de AEH, na ausência de resposta à terapêutica administrada ou sempre que existe compromisso

das vias aéreas superiores, a pessoa com AEH e e/ou representante legal e/ou cuidador devem contactar o 112 para tratamento pré-hospitalar e transporte até ao serviço de urgência/emergência do hospital mais próximo com tratamento específico que deve articular com o hospital onde é efetuado o seguimento (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I).

11. Deve ser disponibilizado um plano terapêutico individualizado à pessoa com angioedema hereditário (AEH) e/ou representante legal e/ou cuidador que identifica de forma precisa as condições clínicas, quando é requerida a terapêutica da crise aguda ou ajuste da terapêutica profilática em curso (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)[1-8].

12. Na planificação inicial do tratamento da pessoa com AEH:

    a) Deve proceder-se à vacinação contra hepeatite B sempre que a serologia para vírus da hepatite B é negativa, face à potencial necessidade de se administrar concentrado plasmático de C1-inibidor (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa) [3,6];

    b) Os corticosteroides, anti-histamínicos e adrenalina não devem ser incluídos na planificação inicial terapêutica por não serem eficazes no tratamento de pessoas com AEH (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa) [1-8,10-15].

13. Todas as crises agudas de AEH, independentemente da localização, devem ser elegíveis para tratamento, logo que reconhecidas como interferindo na qualidade de vida da pessoa com AEH (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)[1-8].

14. A terapêutica da crise aguda deve atender às seguintes especificidades (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)[1-8,10-13]:

    a) Idade;
    b) Tipo específico de AEH (Anexo I, Quadro 1);
    c) Gravidez, amamentação;
    d) Comorbilidades e farmacoterapia concomitante, particularmente no idoso;
    e) Perfil farmacológico (Anexo I, Quadro 4);
    f) Num episódio de crise aguda, o registo clínico deve ser detalhado quanto aos sinais e sintomas referentes à situação clínica da pessoa (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I) [1-8].

15. Deve ser efetuado tratamento urgente nas seguintes condições clínicas (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)[1-8]:
    a) Indicações absolutas:
        i. Edema laríngeo;
        ii. Edema com envolvimento da face ou do pescoço;
        iii. Crises abdominais;
        iv. Crises incapacitantes com implicação na atividade escolar, lúdica, ocupacional ou profissional ou com interferência na qualidade de vida.
    b) Indicações relativas:
        i. Dor abdominal ligeira a moderada com duração superior a 48 horas;
        ii. Edema mucocutâneo ligeiro/moderado com duração superior a 48 horas;
        iii. Politraumatizado, queimadura ou traumatismo localizado (minimização do risco futuro);
        iv. Sintomas prodrómicos: fadiga extrema, mudanças súbitas do humor, dor abdominal, muscular ou articular, *eritema marginatum* ou parestesias.

16. A abordagem terapêutica das crises agudas, nas situações clínicas previstas no ponto 14 da presente Norma deve ser efetuada no serviço de urgência do hospital mais próximo, em articulação com o hospital que efetua o seguimento da pessoa com AEH para assegurar a disponibilidade da terapêutica específica de crise aguda, e conforme pontos 9 e 14 da presente Norma (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I):
    a) Crianças, adolescentes e adultos, exceto grávidas e mulheres em amamentação:
        i. Concentrado de C1 inibidor na dose de 20 UI/Kg, via endovenosa em perfusão lenta a um ritmo de 1 ml/min[1-8,10-17]:
            (i) Vigilância clínica durante 12 a 24 horas;
            (ii) Na ausência de resposta na primeira hora, repetir a dose, com vigilância durante 24 horas

            OU
        ii. Icatibant, via subcutânea preferencialmente na parede abdominal, instruindo a pessoa a iniciar o mais precocemente possível[1-8,10-15]:
            (i) Adulto: dose de 30 mg via subcutânea;
            (ii) Crianças com idade superior a 2 anos e adolescentes (idade igual ou superior a 10 anos):

a. 12 Kg a 25 Kg: dose de 10 mg (1,0 ml), via subcutânea;
b. 26 a 40 Kg: dose de 15 mg (1,5 ml) via subcutânea;
c. 41 a 50 Kg: dose de 20 mg (2,0 ml) via subcutânea;
d. 51 a 65 Kg: dose de 25 mg (2,5 ml) via subcutânea;
e. Superior a 65 Kg: dose de 30 mg (3,0 ml) via subcutânea.

(iii) Manter vigilância clínica durante 12 a 24 horas;

(iv) Quando há resposta insuficiente, repetir nova administração 6 horas após a primeira dose (máximo 90 mg/24 horas) com vigilância durante 24 horas.

iii. Na indisponibilidade de tratamento definido nas alíneas anteriores ou na resposta insuficiente a este tratamento devem ser prescritos antifibrinolíticos[1-8,10-15]:

(i) Ácido tranexâmico:

a. Crianças com idade superior a 1 ano e adolescentes (idade igual ou superior a 10 anos):
i. Dose de 7-10 mg/Kg (atender à função renal) via endovenosa em perfusão lenta a um ritmo inferior a 1ml/min;
ii. Não ultrapassar dose diária máxima de 20 mg/Kg.

b. Adultos:
i. Dose de 0,5-1g (atender à função renal) via endovenosa em perfusão lenta a um ritmo de 1ml/min;
ii. Não ultrapassar dose diária máxima de 4 gr.

OU

(ii) Ácido ε-aminocapróico:

a. Dose de 100mg/Kg ou 3g/m^2 via endovenosa em perfusão lenta a 1 ml/min no adulto e a ritmo inferior a 1ml/min na criança e adolescente;
b. Não ultrapassar dose diária máxima de 600 mg/Kg.

iv. Na indisponibilidade de tratamento específico definido nas alíneas anteriores deve ser prescrito plasma fresco congelado na dose de 5-10 ml/Kg via endovenosa até máximo de 400 ml, apesar do risco potencial de agravamento clínico[1-8];

v. Aumentar ou introduzir terapêutica profilática de longa duração e, após a saída/alta da unidade funcional, assegurar avaliação clínica em ambulatório[1-8].

b) Grávidas e mulheres em amamentação[1-8,10-15]:

i. Concentrado de C1 inibidor na dose de 20 UI/Kg, via endovenosa em perfusão lenta a um ritmo de 1ml/min:

(i) Vigilância clínica durante 24 horas;

(ii) Na ausência de resposta na primeira hora, repetir a dose.

ii. Na indisponibilidade de tratamento específico definido na alínea anterior ou na ausência de resposta a este tratamento deve ser prescrito anti fibrinolítico, exceto no primeiro trimestre da gravidez e amamentação:

(i) Ácido tranexâmico na dose de 0,5-1g (atender à função renal) via endovenosa em perfusão lenta a um ritmo de 1ml/min;

(ii) Não ultrapassar dose diária máxima de 4 gr.

iii. Na indisponibilidade de tratamento específico definido na subalínea i da alínea b) ou quando contraindicado o ácido tranexâmico deve ser prescrito plasma na dose de 5-10 ml/Kg no máximo de 400 ml via endovenosa, apesar do risco potencial de agravamento.

c) Nas formas de extrema gravidade, com edema laríngeo em progressão, além do início precoce da terapêutica específica, devem instituir-se para a otimização da oxigenação e da preservação da permeabilidade das vias aéreas superiores (VAS), dado o risco potencial de obstrução fatal, as seguintes medidas (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)[16,17]:

i. Início de oxigenoterapia de alto débito por dispositivo adequado e monitorização respiratória e cardiovascular;

ii. Na presença de sinais evidentes de estridor, tiragem intercostal, esforço ventilatório importante ou falência respiratória aguda deve proceder-se à entubação endotraqueal e ao suporte ventilatório mecânico;

iii. A abordagem da via aérea (VA) deve ser feita por médico com experiência em VA difícil nomeadamente com experiência para realização de cricotirotomia de emergência ou traqueostomia de urgência[16];

iv. Admissão da pessoa em unidade de cuidados intensivos (UCI), logo que possível.

17. Devem ser referenciadas a unidade de saúde com cuidados intensivos, procedendo a transferência inter-hospitalar urgente, as pessoas com as indicações absolutas definidas no ponto 15 da presente Norma, após tratamento definido no ponto 16 da presente Norma[1-8].

18. Nas pessoas com AEH deve ser efetuada terapêutica profilática de curta duração nas seguintes situações (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa)[1-8,10-17]
    a) Previamente a procedimentos dentários, cirúrgicos, endoscópicos e outros minimamente invasivos envolvendo cabeça e/ou pescoço;
    b) Na grávida, previamente a biópsia de vilosidades coriónicas, amniocentese, interrupção de gravidez, parto por cesariana, parto por via vaginal instrumentado, parto por via vaginal se agravamento clínico no terceiro trimestre ou antecedentes de edema vaginal induzido por trauma, anestesia epidural e/ou anestesia geral.

19. A terapêutica profilática de curta duração deve atender às particularidades e especificidades individuais, do procedimento e do perfil farmacológico (Anexo I, Quadro 4) (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)[1-8,10-17]:
    a) Deve ser prescrito Concentrado de C1 inibidor via endovenosa, para administração entre 1 a 6 horas antes do procedimento, sempre que possível no hospital onde é efetuado o seguimento (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I):
        i. Crianças e adolescentes (idade igual ou superior a 10 anos): dose de 15-30 UI/Kg até 1000 UI, via endovenosa em perfusão lenta a um ritmo de 1ml/min;
        ii. Adultos, grávidas, mulheres em amamentação: dose de 20 UI/Kg até 1500 UI via endovenosa em perfusão lenta a um ritmo de 1ml/min.
    b) Na indisponibilidade de concentrado de C1 inibidor, deve ser prescrita ou reforçada a terapêutica profilática de longa duração a administrar nos 5 dias anteriores ao procedimento e nos 3 dias subsequentes ao mesmo, exceto em pessoas com contraindicação para androgénios e/ou anti fibrinolíticos (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I):
        i. Anti fibrinolíticos:
            (i) Ácido tranexâmico, via oral na dose de 20-40 mg/kg/dia, exceto no primeiro trimestre de gravidez ou mulheres em amamentação; ou
            (ii) Ácido ε-aminocapróico, via oral na dose de 0,17-0,43 g/Kg/dia, exceto em grávidas ou mulheres em amamentação.

ii. Danazol via oral na dose de 2,5-10 mg/Kg até máximo de 600 mg/dia nos adultos, exceto em grávidas ou mulheres em amamentação.

c) Na indisponibilidade de concentrado de C1 inibidor e em caso de procedimento emergente deve ser administrado plasma fresco congelado, via endovenosa, na dose 5-10ml/Kg até máximo de 400ml (tem risco potencial de desencadear crise);
d) Manter vigilância durante 12 a 48 horas ou mais, consoante o procedimento, quando este decorrer sem crise;
e) Iniciar terapêutica da crise aguda em procedimento que decorre com crise.

20. Na pessoa a ser submetida a cirurgia deve ser utilizada técnica anestésica que evita entubação endotraqueal e, na sua impossibilidade, deve ser utilizado um tubo endotraqueal de menor diâmetro possível (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I) [6,13].

21. Na pessoa com AEH deve ser considerada a terapêutica profilática de longa duração para redução da frequência de episódios, da duração e gravidades das crises, fundamentada clinicamente quando se observa, pelo menos uma das situações (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa) [1-8,10-15]:

a) Angioedema das vias aéreas superiores ou angioedema laríngeo;
b) Mais de um episódio de angioedema mucocutâneo/mês;
c) Mais de um episódio de angioedema abdominal grave no último ano;
d) Mais de um episódio de angioedema cervicofacial grave no último ano;
e) Compromisso na qualidade de vida no último ano.

22. A terapêutica profilática de longa duração deve atender a (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) [1.8,10-15,18-21]:

a) Idade;
b) Sexo;
c) Co morbilidades e tratamento farmacológico concomitante;
d) Experiência prévia com o(s) fármaco(s);
e) Disponibilidade dos fármacos;
f) Qualidade de vida;
g) Ponderação benefício/risco.

23. A terapêutica profilática de longa duração deve ser prescrita, atendendo às condições específicas da pessoa com AEH e às características dos fármacos (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I):
    a) Concentrado de C1 inibidor via subcutânea (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) [1-8,10-15,18-20]:
        i. Nas seguintes condições:
            (i) Contraindicação ao uso de androgénios ou anti fibrinolíticos;
            (ii) Todos os adolescentes ou adultos incluindo grávidas e mulheres em amamentação, com qualquer forma de angioedema hereditário (AEH) que apresentam formas clínicas de extrema gravidade não controladas com os fármacos anti fibrinolíticos ou androgénios.
        ii. A administrar duas vezes/semana, ajustando a periodicidade de acordo com a resposta clínica, na dose de 60 UI/Kg via subcutânea, em adolescentes (idade igual ou superior a 10 anos e adultos, incluindo grávidas e mulheres em amamentação.

        OU

    b) Inibidor da calicreína plasmática: anticorpo monoclonal lanadelumab via subcutânea[c] (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)[7,20,21]:
        i. Nas seguintes condições:
            (i) Contraindicação ao uso de androgénios ou anti fibrinolíticos;
            (ii) Todos os adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos ou adultos, excluindo grávidas e mulheres em amamentação, com qualquer forma de angioedema hereditário (AEH) que apresentam formas clínicas de extrema gravidade não controladas com os fármacos anti fibrinolíticos ou androgénios.
        ii. A administrar na dose inicial de 300 mg via subcutânea a cada duas semanas, podendo reduzir-se para cada 4 semanas em pessoas com estabilidade clínica e sem crises agudas.

        OU

[c] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_pt.pdf

c) Androgénios atenuados: danazol na dose de 200-600 mg/dia, via oral, exceto em crianças, adolescentes (idade igual ou superior a 10 anos), grávidas, mulheres em amamentação ou quando existe contraindicação absoluta ou relativa[1-8,10-15];

OU

d) Anti fibrinolíticos[1-8,10-15]:

i. Ácido ε-aminocapróico:

(i) Dose de 0,17-0,43 g/Kg/dia, via oral, fracionados a cada 6 a 12 horas em crianças e adolescentes exceto quando existe contraindicação;

(ii) Dose de 1,5-12g/dia, via oral, fracionados a cada 6 a 12 horas em adultos, exceto em grávidas ou mulheres em amamentação ou quando existe contraindicação.

OU

ii. Ácido tranexâmico:

(i) Dose de 20-40 mg/kg/dia, via oral, fracionados a cada 6 a 12 horas em crianças com idade superior a um ano e adolescentes, exceto quando existe contraindicação;

(ii) Dose de 1 a 3 g/dia, via oral, fracionados a cada 6 a 12 horas nos adultos exceto no primeiro trimestre de gravidez, mulheres em amamentação ou quando existe contraindicação.

24. A terapêutica profilática de longa duração deve ainda atender à menor dose de fármaco capaz de manter o controlo clínico e com o mínimo possível de efeitos secundários e deve ser ponderada a suspensão de concentrado de C1 inibidor, lanadelumab, danazol e/ou anti fibrinolíticos quando a eficácia/controlo se prolonga por um período superior a um ano, avaliando benefício/risco (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa)[1-8,10-15,18-24].

25. Na adolescente (idade igual ou superior a 10 anos) e na mulher em idade fértil com AEH, a prescrição de tratamento anticoncecional deve atender aos seguintes pressupostos[1-8,10-15,25-30]:

a) Progestativos são bem tolerados, mas deve ser efetuada monitorização clínica (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa);

b) Dispositivos intrauterinos com progestativos são bem tolerados, mas a terapêutica específica da crise aguda tem de estar disponível na unidade de saúde onde se efetua a

colocação do dispositivo intrauterino para tratamento de eventual crise aguda (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa);

c) Métodos de barreira são bem tolerados (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I);
d) Estrogénios estão contraindicados em todas as formas de AEH (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I);
e) Contraceção de emergência com estrogénios está contraindicada (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I).

26. Nas pessoas sob terapêutica profilática de longa duração deve ser efetuada avaliação inicial, previamente ao início da terapêutica, monitorização e controlo clínico e laboratorial em consulta de especialidade hospitalar com experiência no diagnóstico e seguimento de AEH e com equipas multidisciplinares com capacidade para tratamento de qualquer tipo de agudização, com a seguinte periodicidade (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I) (Anexo I, Quadro 2) (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa) [1-8,10-15,18-21]:
    a) Androgénios atenuados e agentes anti fibrinolíticos: avaliação semestral e avaliação anual;
    b) Concentrado C1 inibidor e lanadelumab: avaliação anual.

27. No seguimento da pessoa com AEH a equipa multidisciplinar deve incluir, para além do médico assistente hospitalar de unidade/serviço de com experiência no diagnóstico e seguimento de pessoas com AEH, médicos que efetuam o diagnóstico e tratamento de co morbilidades, farmacêuticos, enfermeiros e outros profissionais de saúde, sempre que aplicável (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)[1-8,10-15].

28. A unidade de saúde que assegura o seguimento da pessoa com AEH deve articular com o hospital de proximidade da área de residência da pessoa com AEH, de forma a garantir a disponibilidade de terapêutica específica de crise neste hospital.

29. Deve ser disponibilizada toda a informação clínica ao médico assistente/médico de família da pessoa com AEH (ver Anexo III) (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)[1-8,10-15].

30. As pessoas e/ou o representante legal devem ser informados sobre a situação clínica e plano terapêutico individualizado e esclarecidos sobre as suas dúvidas, incluindo os benefícios e efeitos secundários da abordagem diagnostica e terapêutica, em todas as consultas (Anexos IV, V e VI).

31. Deve ser emitido cartão da pessoa com doença rara à pessoa com AEH (consultar Norma da Direção-Geral da Saúde)[31].

32. Na presente Norma, a opção por fármacos não incluídos no Formulário Nacional de Medicamentos (FNM) justifica-se pela necessidade de prevenção de crises agudas com risco vital, estando sujeita a Autorização de Utilização Excecional (AUE) e restante legislação aplicável[d].

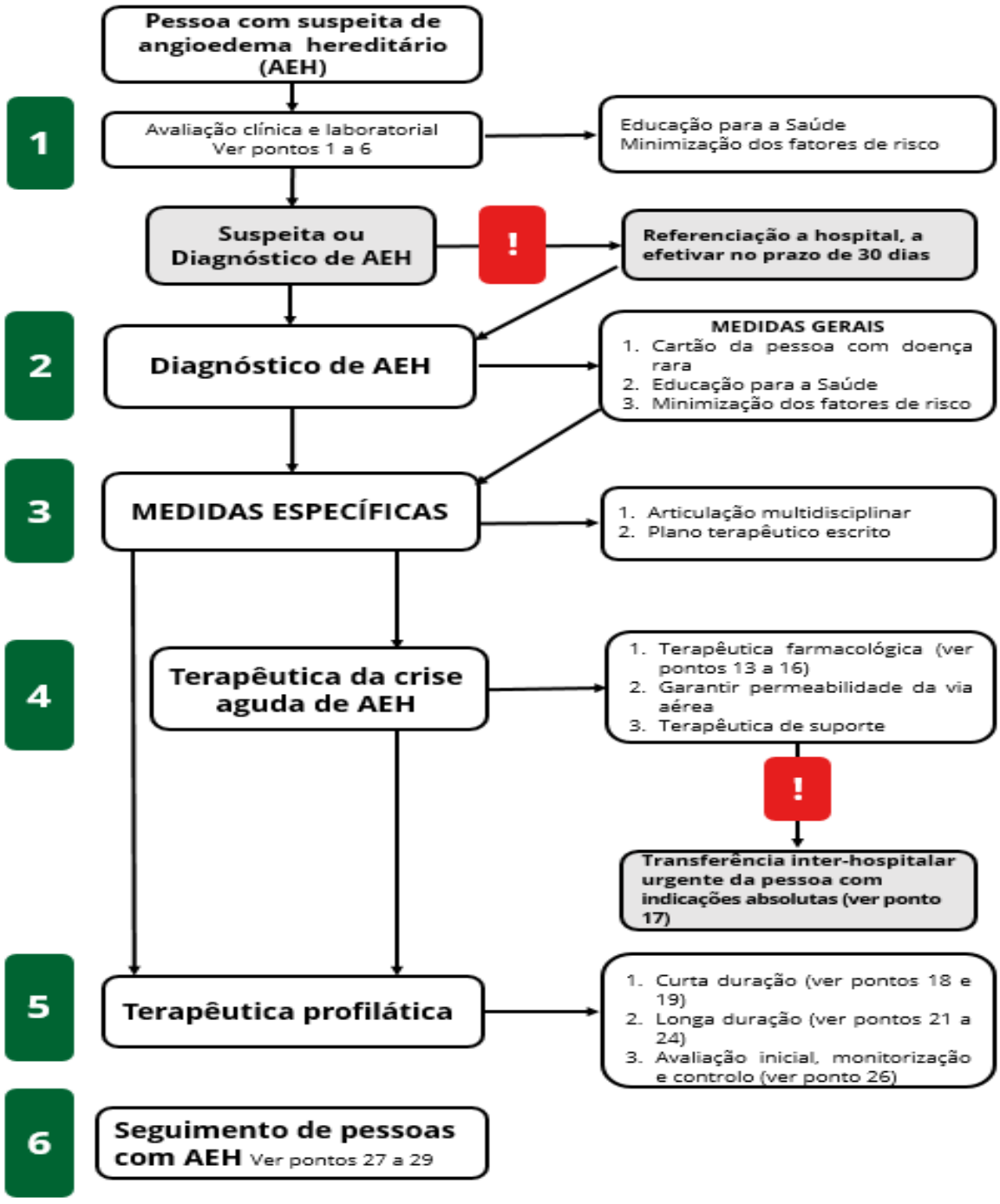
33. Deve constar do processo clínico a decisão fundamentada da eventual impossibilidade da aplicação da presente Norma.

34. O conteúdo da presente Norma será atualizado sempre que a evidência científica assim o justifique.

Graça Freitas
Diretora-Geral da Saúde

[d] Consultar Deliberação n.º 1546/2015, de 6 de agosto.

FLUXOGRAMA


Pessoa com suspeita de angioedema hereditário (AEH)
1
Avaliação clínica e laboratorial
Ver pontos 1 a 6
Educação para a Saúde
Minimização dos fatores de risco
Suspeita ou Diagnóstico de AEH
!
Referenciação a hospital, a efetivar no prazo de 30 dias
2
Diagnóstico de AEH
MEDIDAS GERAIS
1. Cartão da pessoa com doença rara
2. Educação para a Saúde
3. Minimização dos fatores de risco
3
MEDIDAS ESPECÍFICAS
1. Articulação multidisciplinar
2. Plano terapêutico escrito
4
Terapêutica da crise aguda de AEH
1. Terapêutica farmacológica (ver pontos 13 a 16)
2. Garantir permeabilidade da via aérea
3. Terapêutica de suporte
!
Transferência inter-hospitalar urgente da pessoa com indicações absolutas (ver ponto 17)
5
Terapêutica profilática
1. Curta duração (ver pontos 18 e 19)
2. Longa duração (ver pontos 21 a 24)
3. Avaliação inicial, monitorização e controlo (ver ponto 26)
6
Seguimento de pessoas com AEH Ver pontos 27 a 29

ENQUADRAMENTO E RACIONAL

A. A prevalência do angioedema hereditário (AEH) por défice de complemento é de 1:50 000[1-8] e estima-se que em Portugal existam cerca de 200 a 300 pessoas com AEH[32]. O AEH é uma doença rara que se não for adequadamente identificada e tratada pode-se associar a significativa morbilidade, estimando-se que a produtividade laboral e/ou escolar seja afetada em cerca de 30 a 120 dias por ano nas pessoas não identificadas ou não tratadas, significativa redução da qualidade de vida das pessoas não identificadas ou não tratadas, gastos em saúde com intervenções ou terapêuticas ineficazes e/ou eventual mortalidade por asfixia na sequência de crise de angioedema hereditário afetando a laringe que não tenha sido adequadamente identificada e tratada. Este impacte pode ser minimizado com a implementação de estratégias diagnósticas e terapêuticas que devem ser disponibilizadas a todas as pessoas em que haja suspeita de AEH ou com o diagnóstico de AEH confirmado.
B. Assim, nos termos da alínea a) do n.º 2 do artigo 2.º do Decreto Regulamentar n.º 14/2012 de 26 de janeiro, a Direção-Geral da Saúde emite esta NORMA para garantir a prestação uniforme e integrada de cuidados de saúde baseados na melhor evidência científica disponível sobre a abordagem diagnóstica e terapêutica de situações clínicas complexas.

INFORMAÇÃO COMPLEMENTAR

A. O angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética autossómica dominante afetando o gene SERPING1 (C1 inibidor) ou outros genes, nomeadamente o do Fator XII da coagulação, o da angiopoietina-1 (ANGPT), o do plasminogénio ou outros, ainda, por identificar (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)[1-12,32-34].
B. O AEH é uma doença rara que se classifica em AEH por défice de C1 inibidor do complemento e em AEH sem défice de complemento ou complemento normal. O diagnóstico de AEH é clínico e laboratorial, através do estudo do complemento e/ou estudo genético (Anexo I, Quadro1)[1-15]. A ausência de história familiar não invalida o diagnóstico uma vez que cerca de 25% dos casos correspondem a mutações de novo[1-10].
C. A enzima C1 inibidor esterase é uma serino-protease com atividade reguladora/inibidora de várias proteínas de três sistemas interligados: o sistema do complemento, o sistema de contato (Fator XII - calicreína) e o sistema fibrinolítico (plasminogénio - plasmina)[1-10]. A sua deficiência leva a que a síntese de bradicinina não seja eficazmente controlada, induzindo o seu aumento.

D. A bradicinina é um peptídeo de baixo peso molecular que é gerado a partir do cininogénio de alto peso molecular, sob a ação da calicreína plasmática. A bradicinina é rapidamente metabolizada por metaloproteinases endógenas, incluindo a enzima conversora da angiotensina[1-10].

E. O plano de tratamento da pessoa com AEH deve ser planificado em hospital com elevada diferenciação, dotada com a totalidade das diferentes áreas de especialidade clínica e de diagnóstico (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)[1-15].

F. As unidades de saúde que asseguram a avaliação diagnóstica e o seguimento de pessoas com AEH devem garantir a realização de todos os procedimentos de diagnóstico e terapêutica, incluindo a dispensa do tratamento profilático e de crise aguda a ser administrado no domicílio.

G. A expressão clínica dos vários tipos de deficiências nos genes implicados no AEH é semelhante em termos clínicos, traduzindo-se por crises imprevisíveis e aleatórias de angioedema, que pode ser doloroso quando muito exuberante e que tipicamente afeta as extremidades, face, genitais, mucosa gastrintestinal e mucosa das vias aéreas superiores, incluindo a da laringe:

    1) Estas crises associam-se a impacte significativo na vida diária das pessoas com AEH, com incapacidade funcional para várias atividades, dependendo das localizações do angioedema, com diminuição da qualidade de vida, com dor abdominal intensa no caso das crises que afetam a mucosa gastrintestinal e com risco de morte nas crises envolvendo a laringe;

    2) Nas pessoas com AEH, as crises de angioedema são causadas pelo aumento local dos níveis de bradicinina, que é o mediador responsável pela sintomatologia através da sua ação nos recetores B2 da bradicinina.

H. Nos termos do ponto 1 da presente Norma, é suspeito de diagnóstico de AEH, a pessoa que apresenta uma história de angioedema recorrente na ausência de urticária ou prurido de outras causas de angioedema secundário (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I). Nessa avaliação diagnóstica, tem-se em conta os seguintes aspectos (Anexo I, Quadro 5) [1-9]:

    1) História familiar positiva; no entanto em aproximadamente 20-25% dos casos, uma mutação de novo é responsável pela doença, pelo que poderá não haver envolvimento de ascendentes ou colaterais;

2) Início de sintomas na adolescência ou em adultos jovens; contudo há casos que se iniciam na primeira década e outros que se iniciam só mais tarde, principalmente os associados à administração de estrogénios. As crises podem afetar qualquer área do tegumento cutâneo (face, pescoço, genitais externos, membros, etc.). As crises na maior parte das vezes instalam-se, progressivamente, em horas [1-10,14,15]. As crises podem ser espontâneas mas, muitas vezes, são desencadeadas por vários fatores designados por desencadeantes ou fatores de risco (consultar Anexo I, Quadro 3) [1-10,14,15];

3) Crises recorrentes de dor abdominal, podendo-se acompanhar de ascite ou diarreia e/ou vómitos, causadas por episódios de edema da parede gastrintestinal. Algumas pessoas com AEH podem apresentar-se apenas com crises recorrentes de dor abdominal, sem angioedema visível, que podem simular abdómen agudo. A perda de fluido intravascular para o terceiro espaço associada à vasodilatação podem por vezes associar-se a queixas de hipotensão postural e a choque, em casos extremos;

4) Crises de edema das mucosas das vias aéreas (lábios/boca, faringe e laringe) [1-10,14,15], o que implica risco de vida: o envolvimento das vias aéreas não tratado é uma ameaça à vida da pessoa com AEH, pelo risco de asfixia [1-10,14,15];

5) Não resposta terapêutica à administração de anti-histamínicos, corticosteroides ou adrenalina, ao contrário do que sucede habitualmente no angioedema histaminérgico;

6) Presença de sinais ou sintomas prodrómicos, tais como fadiga extrema, mudanças súbitas de humor, dor abdominal, muscular ou articular, eritema *marginatum*, parestesias, entre outras;

7) Existência recorrente de fatores precipitantes das crises (Anexo I, Quadro 3).

I. O diagnóstico de AEH é confirmado laboratorialmente através da medição dos valores séricos do complemento, sendo os casos classificados de acordo com o indicado no Anexo I, Quadro 1. Doseamentos baixos de C1q, em pessoas sem história familiar, podem ser indicadores da presença de formas adquiridas (e não hereditárias) de angioedema[1-15]. O estudo genético está indicado em casos com forte suspeição clínica, mas com doseamentos normais do complemento [1-15] e em crianças com menos de um ano de idade, com suspeita de AEH[3]. O diagnóstico diferencial é fundamental para o correto enquadramento clínico (Anexo I, Quadro 6). O diagnóstico diferencial da crise aguda com envolvimento cutâneo, laríngeo ou

gastrintestinal inclui patologias que necessitam de abordagem terapêutica emergente (Anexo I, Quadro 7).

J. O espetro de manifestação da doença é variável desde assintomático até crises muito frequentes na mesma pessoa com AEH e de pessoa para pessoa, sendo também muito variável a gravidade das crises. O plano de tratamento da pessoa com AEH inclui o tratamento das crises agudas e o tratamento profilático de curto ou longo prazo, visando a prevenção da morbilidade e mortalidade[1-15].

K. Todos os procedimentos médicos ou cirúrgicos (dentários, cirúrgicos, endoscópicos e outros minimamente invasivos envolvendo cabeça e/ou pescoço) (Anexo I, Quadro 3), a realizar no hospital de seguimento da pessoa com AEH e com marcação prioritária, requerem tratamento profilático de curta duração[1-15], para minimizar risco de crise aguda, nomeadamente edema laríngeo.

L. Na terapêutica profilática de longa duração, pretende-se a menor dose de fármaco capaz de manter o controlo, com segurança farmacológica, avaliada através de monitorização clínico-laboratorial nos termos a presente Norma (Anexo I, Quadro 2)[2,4-8,10,11,13-15]. Em pessoas com AEH que já cumprem terapêutica profilática de longo prazo, esta é reajustada ao longo do tempo, uma vez que nenhum tratamento profilático de longa duração é totalmente eficaz na eliminação do risco de edema laríngeo.

M. A educação para a saúde da pessoa com AEH, nos vários grupos etários, e/ou cuidadores, é fundamental. A informação deverá ser adaptada a cada caso, de acordo com o seu nível sociocultural e de literacia, perfil psicológico, idade e gravidade da doença. Deverá desenvolver-se uma parceria profissional de saúde/pessoa com AEH para a capacitação e autogestão guiada da doença [1-15].

N. No tratamento da pessoa com AEH:

    1) Deverá ser explicado à pessoa com AEH e/ou cuidador, de forma clara, os objetivos do tratamento de crise aguda e preventivo de curta e longa duração, que são: atingir o controlo dos sintomas, minimizar o risco futuro de crises e efeitos adversos dos medicamentos (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) [1-15].

2) A pessoa com AEH e/ou cuidador deverão saber reconhecer os sintomas clínicos que requerem terapêutica da crise e aqueles que requerem ajuste na terapêutica profilática de longa duração [1-15]:

   a) Condições clínicas a requerer tratamento agudo urgente;

   b) Condições clínicas precipitantes ou condicionantes de risco futuro de crise (Anexo I, Quadro 3);

   c) Alertar precocemente o médico de Medicina Geral e Familiar, médico assistente ou especialista de seguimento do hospital, de qualquer co morbilidade ou alteração do seu estado de saúde físico e mental;

   d) Deter informação que nenhuma terapêutica profilática de longa duração é totalmente eficaz para eliminar risco de edema laríngeo;

   e) Ser portador de cartão identificativo de AEH: cartão de pessoa com doença rara[29];

   f) Ser portador de um plano terapêutico escrito.

O. Nas mulheres grávidas com AEH por défice tipo I e tipo II o risco de crise pode reduzir, aumentar ou persistir semelhante ao estádio não gravídico e varia de uma gravidez para outra na mesma mulher, pelo que o plano de tratamento deve adaptar-se à evolução clínica de cada pessoa. Atender que na forma associada a mutação do Fator XII a gravidez é um dos reconhecidos fatores de agravamento (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)[10,11,13,25-30,34,35].

P. Atendendo às contraindicações absolutas quanto à idade e características particulares da terapêutica (Anexo I, Quadro 4) e desde que previamente treinada e educada para a sua autoadministração, é fundamental que a pessoa com AEH tenha disponível no domicílio, icatibant para administração por via subcutânea, com ou sem a participação de cuidador, enquanto estratégia que permite reduzir a morbilidade e prevenir a morte, porque minimiza o atraso na administração de medicação e melhora a qualidade de vida da pessoa, permitndo também ausentar-se para áreas, regiões ou países que não dispõem de tratamento [1-3,5-8,14,15,34-38].

Q. Relativamente à primeira linha de terapêutica da crise aguda nas pessoas com AEH, considera-se que:

1) Concentrado de C1 inibidor via endovenosa é eficaz nas pessoas com AEH, independentemente da idade, do sexo, das características clínicas e/ou co morbilidades presentes (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)[1-15,38-40]:

    a) Para crianças, adolescentes, mulheres grávidas e em amamentação é a única terapêutica autorizada e segura;

    b) Nas formas dependentes de mutação do Fator XII, e presumivelmente na mutação do gene da ANGPT-1, a resposta pode não ser tão eficaz e requerer terapêutica com icatibant e/ou anti fibrinolíticos, via endovenosa[35].

2) O icatibant é eficaz em crianças, adolescentes e adultos com AEH (carece de aprovação em mulheres grávidas e em amamentação), independentemente das características clínicas e/ou co morbilidades presentes (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) [1-15,35,38,41,42]:

    a) Nas formas dependentes de mutação do Fator XII, e presumivelmente na mutação do gene da ANGPT-1, a resposta pode não ser tão eficaz, mas reduz os efeitos biológicos da bradicinina;

    b) Atualmente, constitui o único fármaco de tratamento específico de crise para autoadministração pela pessoa e/ou cuidador, previamente treinada.

3) O ácido tranexâmico ou o ácido ε-aminocapróico via endovenosa são uma alternativa menos eficaz e reservada a situações em que não existe crise grave e sem disponibilidade imediata dos fármacos concentrado de C1 inibidor ou icatibant ou quando a resposta prévia a estes fármacos se mostrou insuficiente (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) [1-15,34,35].

R. Na planificação da terapêutica profilática de longa duração (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) [1-8,10-15], considerar que:

1) Concentrado de C1 inibidor via subcutânea está indicado nas pessoas com AEH com indicação para uma estratégia de prevenção a longo prazo, pelo risco futuro de agudização[18-20]:

    a) Todas as pessoas com AEH independentemente da idade, do sexo, do tipo de AEH, das características clínicas e/ou co morbilidades presentes, com formas clínicas não controladas com terapêutica profilática de longa duração via oral prescrita nos

termos da presente Norma ou com contraindicação para essa mesma terapêutica profilática via oral;

b) Requer monitorização e vigilância clínico laboratorial periódica (Anexo I, Quadro 2).

2) Lanadelumab via subcutânea está indicado nas pessoas com AEH com idade igual ou superior a 12 anos com indicação para uma estratégia de prevenção a longo prazo pelo risco futuro de agudização [7,20,21]:

a) A exclusão da sua utilização em grávidas em mulheres em amamentação deve-se à falta de dados que confirme a sua segurança nesta população;

b) Requer monitorização e vigilância clínico laboratorial periódica (Anexo I, Quadro 2).

3) Androgénios atenuados são a estratégia por via oral mais eficaz embora não eliminem o risco potencial de crise aguda:

a) Estão contraindicados em crianças, adolescentes, mulheres grávidas ou em amamentação e nas situações de contraindicação absoluta ou relativa (Anexo I, Quadro 4);

b) O aumento da síntese hepática de C1 inibidor não normaliza completamente os níveis plasmáticos nem a função proteica;

c) Requerem monitorização e vigilância clínico laboratorial periódica (Anexo I, Quadro 2).

4) Agentes antifibrinolíticos por via oral, ácido ε-aminocapróico ou ácido tranexâmico:

a) Têm menor eficácia que os androgénios atenuados;

b) Efeito dependente da inibição da plasmina e da ativação do plasminogénio nos tecidos;

c) Na criança e adolescente com indicação para tratamento preventivo de longa duração os anti fibrinolíticos via oral são uma opção;

d) Requerem monitorização e vigilância clínico laboratorial periódica (Anexo I, Quadro 2).

5) Progestativos prescritos de forma continuada e sob monitorização ginecológica constituem uma alternativa válida para a terapêutica anticoncecional de adolescentes e mulheres com AEH, podendo reduzir o risco de crises em mulheres com AEH dependentes de mutação

do Fator XII e presumivelmente na mutação do gene da ANGPT-1 (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)[10,11,30,35].

S. As alterações genéticas diferem consoante se trate de AEH por défice de C1 inibidor ou de AEH com complemento normal. O aconselhamento genético deverá ser efetuado a todas as pessoas com AEH e/ou aos seus familiares (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) [3,9] e deverá incluir:

   1) Elaboração da árvore genealógica detalhada, informando sobre a natureza autossómica ominante da doença e tentando identificar familiares em risco;

   2) Informação de que a descendência terá uma probabilidade de 50% de ter o defeito genético, contudo a expressividade da doença pode ser muito variável;

   3) Nas crianças com menos de um ano de idade o estudo genético poderá ser prescrito, mas a mutação familiar tem de ser previamente conhecida para se poder pesquisar se essa mutação também está presente na criança (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa) [1-15];

   4) Podem existir pessoas ou famílias com défices documentados de C1 inibidor em que o estudo genético é inconclusivo, sem que isso inviabilize o diagnóstico[11] (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) [1-15].

T. Crianças: todas as crianças assintomáticas ou sintomáticas de uma família com história de AEH deverão ser consideradas portadoras de AEH até o diagnóstico ser excluído[1-15,42]:

   1) Nos casos em que se confirmem valores diminuídos do complemento após os 12 meses de idade, essas crianças deverão ser mantidas sob vigilância clínica em consulta, devendo a necessidade de terapêutica ser avaliada caso a caso, em função da clínica;

   2) Deverá ter-se em atenção o facto das manifestações clínicas do AEH, em geral, tornarem-se mais graves a partir do início da puberdade, independentemente do género.

FUNDAMENTAÇÃO CIENTÍFICA

A. A nível mundial, estão descritas mais de 450 mutações genéticas no gene do C1 inibidor (gene SERPING1), localizado no cromossoma 11 (11q12-q13.1)[1-9]. O estudo genético efetuado em Portugal, em 2011, incluiu 138 pessoas com AEH com défice de complemento e verificou 22

mutações no gene SERPING1, sendo que 64% destas não estavam descritas nas bases de AEH[32]. Recentemente, foram descritas mutações em outros genes como a mutação do gene do Fator XII da coagulação e a mutação no gene da angiopoietina-1 e a mutação no gene do plasminogénio[11,12,33]. No entanto, em 20-25% dos casos de AEH, não existe história familiar[1-9].

B. A bradicinina é considerada o principal mediador do AEH. Na crise aguda, o seu aumento promove a permeabilidade vascular, com a passagem do líquido intravascular para o espaço extravascular, que se manifesta, clinicamente, por angioedema, utilizando-se para o seu tratamento, antagonistas dos receptores da bradicinina[1-8,43,44].

C. O uso adequado e precoce de terapêuticas específicas e eficazes no tratamento da crise aguda de AEH diminui a gravidade e duração da crise, melhora a qualidade de vida e reduz a morbilidade e mortalidade associada ao AEH[1-8,15,23,24,34-42], reduzindo ainda custos associados à hospitalização e outras intervenções de emergência [5,41]. O concentrado de C1 inibidor e o icatibant, são terapêuticas específicas e eficazes no tratamento da crise aguda de AEH[1-8,15,23,24,34-42]. O tratamento com concentrado de C1 inibidor substitui a proteína deficiente nos AEH tipo I e II [5,7,40]. O concentrado de C1 inibidor atua nos mesmos alvos que o C1 inibidor endógeno, ajudando a regular a ativação das cascatas de todos os sistemas envolvidos na produção de bradicinina, durante as crises[7]. O icatibant, decapeptídeo sintético, é um antagonista seletivo e competitivo dos recetores B2 da bradicinina, que impede a ligação da bradicinina e os seus efeitos[7,15,39].

D. O tratamento com corticosteroides, anti-histamínicos e adrenalina não é eficaz no tratamento das crises agudas de AEH e não está indicado na presente Norma porque o AEH é mediado pela bradicinina[3,6,15,24,42-44].

E. As crises agudas de AEH são imprevisíveis e potencialmente fatais[5-7,15-17,22,38,43]. Estima-se que a mortalidade por asfixia, devido a angioedema laríngeo, possa atingir os 15-40% [7,17,43] e que mais de 50% das pessoas com AEH experienciem pelo menos uma crise, com risco de asfixia, durante a vida[24]. A progressão desde o início do angiodema laríngeo até à obstrução laríngea, pode variar entre minutos a horas[16,17]. Assim, o consenso atual é tratar as crises agudas de AEH, o mais precocemente possível, estando preconizada, preferencialmente, a autoadministração de terapêuticas específicas, no domicílio, pelas pessoas com AEH, adequadamente treinadas [1-2,5-8,15,23,24,38,43-44]. O concentrado de C1 inibidor e o icatibant podem ser usados para a autoadministração [1-8,38,43], sendo o icatibant via subcutânea o único fármaco disponível a nível nacional para autoadministração em crises agudas.

F. Cerca de metade das pessoas com AEH apresentam um episódio de angioedema das vias aéreas superiores (VAS) ao longo da sua vida, embora com gravidade interpessoal muito variável[1-8,10-17].

G. Os episódios de edema da via aérea superior (VAS) no angioedema hereditário (AEH) iniciam-se geralmente na segunda década da vida, mas já foram descritos aos 3 anos de idade. Nos casos não diagnosticados ou orientados inapropriadamente pode ocorrer asfixia por obstrução, com 30-50% de mortalidade. Esta evolução ocorre habitualmente em poucas horas (mediana: 8,3 horas) mas, ocasionalmente, pode evoluir em minutos. Na criança, as consequências da obstrução são mais precoces devido ao menor diâmetro da via aérea, reserva fisiológica reduzida e fatigabilidade rápida dos músculos respiratórios. Salienta-se que o edema de 1 mm de espessura na mucosa condiciona redução de 27% no diâmetro da via aérea do adulto, mas de 44% na criança e de 75% no recém-nascido. A existência de hipertrofia adenoamigdalina poderá agravar ainda mais a disfagia e a dispneia[16].

H. Recentemente, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) autorizou o uso de icatibant em adolescentes e crianças a partir dos 2 anos, na sequência de estudo em idade pediátrica[41].

I. Recentemente a EMA autorizou lanadelumab, anticorpo monoclonal anti-calicreína plasmática para terapêutica profilática de longa duração de angioedema por défice de C1 inibidor em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos (excepto em mulheres grávidas e em amamentação)*.

J. Os androgénios atenuados não devem ser utilizados na profilaxia a longo prazo antes do estádio V de Tanner, pelo que nas crianças a opção terapêutica via oral é o ácido tranexâmico ou o ácido ε-amino-capróico[4,42].

K. Gravidez e amamentação:

1) As alterações anatómicas, fisiológicas e hormonais podem agravar, melhorar ou não ter efeito na evolução clínica da doença na pessoa grávida com AEH. A manifestação inaugural da doença raramente ocorre durante a gravidez, exceto no AEH com complemento normal [10,11, 25,29];

2) O parto por via vaginal não instrumentado raramente induz crises. O parto deverá ser realizado em ambiente hospitalar[10];

* https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/takhzyro

3) A amamentação frequentemente induz agravamento na evolução do AEH. A sua recomendação baseia-se no benefício para o lactente[10,13, 25-27];

4) O concentrado de C1 inibidor é o fármaco recomendado no tratamento da crise, no tratamento profilático de curta duração e no tratamento profilático de longa duração[10, 15,35,38,39,41]. A segurança do icatibant e do lanadelumab não está estabelecida nestas situações; os androgénios atenuados e os antifibrinolíticos estão contraindicados[10,15,27,28].

L. Após identificação de um caso suspeito de AEH ou de uma pessoa com diagnóstico de AEH, é fundamental proceder-se à sua referenciação, nos termos da presente Norma. Trata-se de uma referenciação prioritária por permitir estabelecer o diagnóstico e delinear o plano de tratamento adequado à pessoa[7,24]. O diagnóstico de AEH estabelecido o mais precocemente possível, evita terapêuticas ineficazes, reduzindo a morbilidade e mortalidade entre os casos não diagnosticados [1-8,16,17,40-42].

M. A raridade e potencial gravidade da doença exigem uma abordagem altamente especializada, manutenção do seguimento regular de todas as pessoas com AEH, por especialista, em serviço de Imunoalergologia com experiência em AEH, integrado em hospital com experiência e com os meios necessários e um número suficiente de casos para manter a adequada diferenciação no tratamento de pessoas com AEH[1-8]. O especialista tem um papel crucial na implementação do plano terapêutico individual, desde a terapêutica profilática à terapêutica específica da crise. Assim que o diagnóstico é estabelecido, o ensino é fundamental para a autoadministração de terapêutica específica nas crises agudas. Posteriormente, é fundamental uma vigilância regular, para assegurar o controlo da doença, a adesão/competência da pessoa com AEH, monitorizar eventuais efeitos adversos das terapêuticas instituídas e rever o plano terapêutico[1-8].

N. É essencial prestar informação à pessoa com AEH e/ou ao seu cuidador sobre a doença, fatores desencadeantes e opções terapêuticas, envolvendo-a na decisão do seu plano terapêutico [1-8,24]. A falta de informação adequada contribui, de forma significativa, para uma maior morbilidade e mortalidade associadas ao AEH[17,24].

ACRÓNIMOS/SIGLAS

Sigla/Acrónimo	Designação
AEH	Angioedema hereditário
ANGPT1	Angiopoietina-1
VAS	Vias aéreas respiratórias

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. *Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group*. Allergy 2014; 69(5):602-16.
2. Longhurst HJ, Tarzi MD, Ashworth F, et al. C1 *inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom consensus document*. Clin Exp Immunol 2015;180(3):475-83.
3. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al. *Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis*. J Investig Allergol Clin Immunol 2011;21(5):333-47.
4. Farkas H, Martinez-Saguer, Bork K, et al. *International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency*. Allergy 2017;72(2):300-13.
5. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. *Canadian hereditary angioedema guideline*. Allergy Asthma Clin Immunol 2014;10(1)gy. 2018. P1-22:50.
6. Caballero Molina T, Pedrosa Delgado M, Gómez Traseira C. Angioedema hereditario. Med Clin (Barc) 2015;145:356-65.
7. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I et al. *The International WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema –The 2017 revision and update*. Allergy. 2018. P 1-22. DOI:1111/all.13384. Acessível em https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13384.
8. Jose J, Zacharias J, Craig T. Review of Select Practice Parameters, Evidence-*Based Treatment Algorithms, and International Guidelines for Hereditary Angioedema*. Clin Rev Allergy Immunol 2016;51(2):193-206.
9. Riedl MA, Lumry WR, Busse P, et al. *Prevalence of hereditary angioedema in untested first degree blood relatives of known subjects with hereditary angioedema*. Allergy Asthma Proc 2015;36:206-12
10. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. *International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency*. J Allergy Clin Immunol 2012; 129(2): 308-20.
11. Piñero-Saavedra M, González-Quevedo T, Saenz de San Pedro B, et al. *Hereditary angioedema with F12 mutation: Clinical features and enzyme polymorphisms in 9 Southwestern Spanish families*. Ann Allergy Asthma Immunol 2016;117(5):520-6.
12. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. *Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema*. J Allergy Clin Immunol 2017. [Epub ahead of print]

13. Kuhlen JL, Banerji A. *Hereditary angioedema: special consideration in children, women of childbearing age, and the elderly*. Allergy Asthma Proc 2015;36(6):425-32.
14. Banerji A, Baş M, Bernstein JA, et al. *Expert perspectives on hereditary angioedema: Key areas for advancements in care across the patient journey*. Allergy Rhinol (Providence) 2016;7(3):172-81
15. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al. *Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations*. J Investig Allergol Clin Immunol 2011;21(6):422-41.
16. Farkas H. *Management of upper airway edema caused by hereditary angioed*ema. Allergy Asthma Clin Immunol 2010; 6(1):19
17. Bork K, Hardt J, Witzke G. *Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency*. J Allergy Clin Immunol 2012;130(3):692-7.
18. Craig T, Zuraw B, Longhurst H. et al. Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Jul - Aug;7(6):1793-1802.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2019.01.054
19. H. Henry Li, Bruce Zuraw, Hilary J. Longhurst *et al*, *Subcutaneous C1 inhibitor for prevention of attacks of hereditary angioedema: additional outcomes and subgroup analysis of a placebo-controlled randomized study*. Allergy Asthma Clin Immunol. 2019; 15: 49. Published online 2019 Aug 28. doi: 10.1186/s13223-019-0362-1
20. Nicola S, Rolla G, Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research. Drugs Context. 2019 Oct 2;8:212605. doi: 10.7573/dic.212605.
21. Banerji A,' Riedl MA, Bernstein JA *et al*. *Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial.* JAMA. 2018 Nov 27;320(20):2108-2121. doi: 10.1001/jama.2018.16773
22. Costantino G, Casazza G, Bossi I, Duca P, Cicardi M. *Long-term prophylaxis in hereditary angiooedema: a systematic review*. BMJ Open 2012;2:e000524.
23. Craig TJ, Schneider LC, MacGinnitie AJ. *Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients: A systematic review*. Pediatr Allergy Immunol 2015; 26(6): 537-44.
24. Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, et al. *International consensus on hereditary and acquired angioedema*. Ann Allergy Asthma Immunol 2012; 109(6):395-402.
25. Czaller I, Visy B, Csuka D, et al. *The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 152(1): 44-9.
26. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, et al. *Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate*. Am J Obstet Gynecol 2010; 203(2): 131 e1-7.
27. Gonzalez-Quevedo T, Larcos JI, Marcos C, et al. *Management of pregnancy and delivery in patients with*

Hereditary Angioedema due to C1 Inhibitor Deficiency. J Investig Allergol Clin Immunol 2016; 26(3): 161-7.

28. Caballero T, Canabal J, Rivero-Paparoni D, Cabañas R. *Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review*. Int J Womens Health 2014; 6: 839-48.
29. Fox J, Vegh AB, Martinez-Saguer I, et al. *Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema*. Allergy Asthma Proc 2017; 38(3): 216-221.
30. Saule C, Boccon-Gibod I, Fain O, et al. *Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema*. Clin Exp Allergy 2013;43(4):475-82.
31. Direção Geral da Saúde. Norma nº 001/2018 de 09/01/2018. Cartão da Pessoa com Doença Rara (CPDR).
32. Martinho A, Mendes J,Simões O, et al. *Mutations analysis of C1 inhibitor coding sequence gene among Portuguese patients with hereditary angioedema*. Mol Immunol 2013;53(4):431-4
33. Bork K, Wulff K, Steinmuller-Magin L, et al. *Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene*. Allergy 2017; Aug 10. doi: 10.1111/all.13270.
34. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. *Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII)*. Allergy 2017;72(2):320-4.
35. Deroux A, Boccon-Gibod I, Fain O, et al. *Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema*. Clin Exp Immunol 2016;185(3):332-7.
36. Otani IM, Lumry WR, Hurwitz S, et al. *Subcutaneous Icatibant for the Treatment of Hereditary Angioedema Attacks: Comparison of Home Self-Administration with Administration at a Medical Facility*. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5(2):442-7.
37. Hernández Fernandez de Rojas D, Ibañez E, Longhurst H, et al. *Treatment of HAE Attacks in the Icatibant Outcome Survey: An Analysis of Icatibant Self-Administration versus Administration by Health Care Professionals*. Int Arch Allergy Immunol 2015;167(1):21-8.
38. Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. *Novelties in the Diagnosis and Treatment of Angioedema*. J Investig Allergol Clin Immunol 2016;26(4):212-21.
39. Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK, et al. *Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management*. Int J Emerg Med 2017; 10(1):15.
40. Wahn V, Aberer W, Eberl W, et al. *Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents - a consensus on therapeutic strategies*. Eur J Pediatr 2012; 171(9):1339-48.
41. Farkas H, Reshef A, Aberer W, et al. *Treatment effect and safety of icatibant in pediatric patients with Hereditary Angioedema*. J Allergy Clin Immunol 2017; 5: 1671-8
42. Aabom A, Andersen KE, Fagerberg C, et al. *Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema*. Orphanet J Rare Dis. 2017 Mar 16;12(1):55.
43. Cicardi M, Johnston DT. *Hereditary and Acquired Complement Component 1 Esterase Inhibitor Deficiency: A Review for the Hematologist*. Acta Haematol 2012; 127(4):208-20.
44. Walford HH, Zuraw BL. *Current update on cellular and molecular mechanisms of hereditary angioedema*. Ann

Allergy Asthma Immunol 2014; 112(5): 413-8.

ANEXO I

Quadro 1 - Classificação do angioedema hereditário

	AEH tipo I ou quantitativo	AEH tipo II ou qualitativo	AEH com complemento normal
C4	Diminuído	Diminuído	Normal
C1 inibidor quantitativo	Diminuído	Normal ou aumentado	Normal
C1 inibidor funcional	Diminuído (<50%)	Diminuído (<50%)	Normal
C1q	Habitualmente Normal	Habitualmente Normal	Normal
Genética	Várias mutações descritas no gene SERPING1	Várias mutações descritas no gene SERPING1	Mutações no gene do FATOR XII da coagulação, no gene ANGPT1, no gene do PLG ou outros a identificar

ANGPT1- Angiopoietina 1; PLG - Plasminogénio

Quadro 2 - Monitorização clínica, laboratorial e imagiológica em pessoas com angioedema hereditário em terapêutica profilática de longa duração

Fármaco	Avaliação inicial	Avaliação aos 6 meses	Avaliação anual
Androgénios atenuados	**Avaliação clínica:** -Peso -Pressão arterial **Avaliação laboratorial:** -Hemograma -Transaminases e gama glutamil transferase (GGT) -Perfil lipídico -Análise sumária da urina **Ecografia abdominal**	**Avaliação clínica:** -Sinais de virilização -Peso -Pressão arterial **Avaliação laboratorial:** -Hemograma -Transaminases e gama glutamil transferase (GGT) -Perfil lipídico -Análise sumária da urina **Ecografia abdominal***	Alfafetoproteina Ecografia abdominal
Agentes anti fibrinolíticos	-Estudo da coagulação -Função renal -Análise sumária da urina -Enzimologia muscular: Aldolase Creatinofosfoquinase (CK)	-Enzimologia muscular: Aldolase Creatinofosfoquinase (CK) -Transaminases e gama glutamil transferase (GGT) -Função renal -Análise sumária da urina	Consulta de oftalmologia
Concentrado C1-inibidor	Serologias: -HCV -HBV -VIH -Parvovírus B19 Vacinação hepatite B se serologias negativas		Serologias**: -HCV -HBV -VIH -Parvovírus B19
Lanadelumab	-Transaminases e gama glutamil transferase (GGT) -Estudo de coagulação -Enzimologia muscular: Aldolase Creatinofosfoquinase (CK)		-Transaminases e gama glutamil transferase (GGT) -Estudo de coagulação -Enzimologia muscular: Aldolase Creatinofosfoquinase (CK)

*Em pessoas sob tratamento por um período igual ou superior a 10 anos.
**Em pessoas que receberam concentrado de C1-inibidor desde a última observação.

Quadro 3- Fatores desencadeantes ou fatores de risco para crises agudas de angioedema hereditário

Psicológicos	Ansiedade, *stress* emocional
Hormonais	Puberdade, cataménios ou gravidez,
Infeções	Infeções virais, infeção *Helicobacter pylori* ou outras infeções
Traumatismos	Contusões, entorses, fraturas queimaduras ou outros
Procedimentos médicos ou cirúrgicos, incluindo os minimamente invasivos envolvendo cabeça e/ou pescoço	Cirurgias com ou sem anestesia geral Procedimentos endoscópicos Cirurgias dentárias / extração dentária /implantes Biópsias/punções
Fármacos	Inibidores de enzima de conversão da angiotensina Estrogénios (anticoncetivo ou terapêutica de substituição) Fibrinolíticos

Quadro 4 - Efeitos adversos e contraindicações dos fármacos utilizados na terapêutica do angioedema hereditário

Fármaco	Efeitos secundários	Precauções	Contraindicações
Concentrado de C1 inibidor derivado do plasma	Risco teórico de transmissão de agentes infeciosos e aloimunização; trombose (doses muito elevadas); anafilaxia (muito rara)		
Icatibant *	Reação no local da administração (prurido, dor, eritema, edema)	-Doença coronária instável; -Enfarte isquémico nas últimas 2 semanas; -Acidente Vascular Cerebral recente	
Lanadelumab*	Reação no local da administração (prurido, dor, eritema, hematoma) Risco teórico de agravamento de doença arterial isquémica Reação de hipersensibilidade (prurido ligeiro e moderado, desconforto e formigueiro na língua)	-Elevação ligeira das transaminases; -Doença coronária instável; -Enfarte isquémico nas últimas 2 semanas; -Acidente Vascular Cerebral recente	
Androgénios atenuados	Atividade hormonal residual: Seborreia, acne, hirsutismo, virilização da voz; sintomatologia vasomotora; irregularidades menstruais/amenorreia; redução da líbido; virilização	Risco cardiovascular; -Hipertensão arterial; -Discrasias trombóticas ou hemorrágicas; -Dislipidemia; -Elevação ligeira das transaminases; -Terapêutica concomitante de fármacos com risco de hepatotoxicidade	Crianças; adolescentes; gravidez; amamentação; neoplasia mamária, prostática e outras hormonodependentes; síndrome nefrótico; patologia hepática
	Alquilação: Hepatotoxicidade: elevação das transaminases, necrose hepática, adenoma ou carcinoma hepatocelular.		
	Outros: Púrpura Aterogénese; rabdomiólise; elevação da pressão arterial; aumento do hematócrito; aumento ponderal		
Agentes anti fibrinolíticos	Rabdomiólise/Necrose muscular: astenia, mialgia, elevação de CK e aldolase; cãibras; tonturas; hipotensão postural; náusea; diarreia; prurido; dor abdominal; dismenorreia; episódios trombóticos; alterações da retina	Insuficiência renal	Doença trombótica subjacente ou risco de fenómenos tromboembólicos, gravidez
Plasma fresco congelado	Risco teórico de transmissão de agentes infeciosos e aloimunização, risco de hipervolémia -Risco de agravamento da crise	-Risco de reação alérgica em pessoas sensibilizados.	Coagulopatias

*Não está estabelecida a segurança farmacológica em grávidas e na amamentação pelo que não tem autorização

Quadro 5 – Suspeição clínica de angioedema hereditário

História de angioedema recorrente com envolvimento cutâneo, laríngeo e gastrointestinal, sem prurido ou urticária,	
Considerar AEH se associado a:	Salienta-se:
História familiar positiva	Mas 20 a 25% dos casos são mutação de novo.
Início de sintomas na adolescência ou em adultos jovens	Há casos que se iniciam na primeira década e outros que se iniciam só mais tarde, principalmente os associados à toma de estrogénios
Crises recorrentes de dor abdominal causadas por crises de edema da parede intestinal	Algumas pessoas com AEH podem apresentar-se apenas com crises recorrentes de dor abdominal, sem angioedema visível. A perda de fluido intravascular para o terceiro espaço associada à vasodilatação podem por vezes associar-se a queixas de hipotensão postural e a choque, em casos extremos.
Crises de edema das vias aéreas superiores/laringe	Implica sempre risco de vida
Ausência de resposta terapêutica à administração de anti-histamínicos, corticosteroides ou adrenalina	Ao contrário do que sucede habitualmente no angioedema causado pela histamina
Presença de sinais ou sintomas prodrómicos	Tais como: fadiga extrema, mudanças súbitas de humor, dor abdominal, muscular ou articular, eritema *marginatum*, parestesias
Existência recorrente de fatores precipitantes das crises	Vide Quadro 3

Quadro 6– Diagnóstico diferencial de angioedema hereditário

Angioedema bradicininérgico	C1 INH diminuido	Angioedema adquirido	Apresentação clínica e mecanismos idênticos AEH Níveis de C1q baixos Início dos sintomas em idades mais tardias Doença subjacente: doenças linfoproliferativas, gamapatia monoclonal, neoplasias
	C1 INH normal	Induzido por IECA/ARA	Atinge habitualmente língua e via aérea superior Inicio dos sintomas até 8-9 anos do início da toma destes fármacos
Angioedema histaminérgico	C1 INH normal	Ativação mastocitária IgE mediada	Anafilaxia Angioedema com ou sem urticária
	C1 INH normal	Ativação mastocitária não IgE mediada	Angioedema com ou sem urticária
Angioedema não histaminérgico nem bradicininérgico	C1 INH normal		Angioedema com ou sem urticária, nomeadamente nos casos associados a anti inflamatórios não esteroides (AINE)
Angioedema por mediador desconhecido	C1 INH normal		Angioedema idiopático

Quadro 7 – Diagnóstico diferencial da crise aguda de angioedema hereditário

Crise com envolvimento:	**Diagnóstico diferencial**
Cutâneo	Urticária, anafilaxia; infeções (celulites, abcesso dentário); síndrome de Melkersson-Rosenthal
Laríngeo	Anafilaxia, aspiração de corpo estranho, edema da úvula por roncopatia; infeções (epiglotite, laringite); doença do refluxo gastro esofágico e neoplasia
Gastrintestinal	Abdómen agudo (apendicite, pancreatite, colecistite, gravidez ectópica, rutura de quisto ovárico); endometrioses, porfiria ou doença inflamatória do intestino

ANEXO II

Quadro 1 – Terapêutica da crise aguda

Angioedema Hereditário - Terapêutica da crise aguda

Registo clínico e avaliação global da pessoa
Providenciar acesso venoso periférico
Vigiar e garantir a permeabilidade da via aérea
Garantir a disponibilidade de medicina Intensiva
Tratamento adjuvante quando requerido: analgesia, fluidoterapia, suporte avançado

Disponível terapêutica específica (C1 inibidor ou icatibant)				**Indisponível terapêutica específica**
1ª linha				**Situação de exceção**
Todos os tipos de AEH e todas as formas especiais e não especiais Inclui todas as crianças, adultos, grávidas e amamentação		Todos os tipos de AEH em adultos e crianças com idade > 2 anos Excluí crianças < 2 anos , grávidas e amamentação		Na indisponibilidade de tratamento específico e até transferência para hospital definido nos termos da presente Norma considerar:
Concentrado de C1-inibidor via endovenosa - Dose de 20 UI/Kg via endovenosa (EV) em perfusão lenta a um ritmo de 1 ml/min. - Vigilância durante 24 horas. Apresentação: ampola 500 U liofilizado + 1 frasco 10ml solvente Não diluir em soro fisiológico ou outra solução. Administrar a um ritmo de 1ml/min		**Icatibant via subcutânea** -Iniciar logo que possível no domicílio -Adultos 30mg via subcutânea - Crianças > 2 anos e adolescentes de acordo com o peso : 12 Kg a 25 Kg: 10 mg (1 ml), 26 a 40 Kg: 15 mg (1,5 ml); 41 a 50 Kg: 20 mg (2,0 ml; 51 a 65 Kg: 25 mg (2,5 ml); > a 65 Kg: 30 mg: (3,0 ml) Apresentação: Seringa pré-carregada, 30 mg / 3ml) ou doseável de acordo com peso Administração lenta via subcutânea na parede abdominal		**Ácido ε-aminocaproico via endovenosa (EV):** Dose de 100mg/kg ou 3g/m² EV em perfusão lenta inferior a 1ml/min nas crianças e adolescentes e nos adultos, exceto em grávidas e mulheres em amamentação, em perfusão lenta a um ritmo de 1 ml/min Apresentação em ampolas 2500 mg/10ml **OU** **Ácido tranexâmico via endovenosa (EV):** Crianças com idade superior a 1 ano e adolescentes na dose de 7-10 mg/kg EV em perfusão lenta inferior a 1ml/min e não ultrapassar dose diária máxima de 20 mg/kg. -Adultos, exceto grávidas no 1º trimestre, ou mulheres em amamentação: dose de 0,5-1g EV (atender à função renal) em perfusão lenta a um ritmo de 1 ml/min e não ultrapassar dose diária de 4 gr. Apresentação: Ampolas 0,5 mg/5ml **OU** **Na indisponibilidade de anti fibrinolíticos em crianças, adolescentes e adultos, prescrever plasma fresco congelado** **Na indisponibilidade ou quando contraindicado o ácido tranexâmico nas grávidas e mulheres em amamentação, prescrever plasma fresco congelado** Apesar de risco potencial de agravamento Dose de 5-10 ml/Kg, via endovenosa (EV) até máximo 400 ml EV
Evolução favorável	**Na ausência de resposta na primeira hora ou na resposta insuficiente**	**Evolução favorável**	**Evolução não favorável Resposta insuficiente 6ª hora**	
Aumentar/introduzir terapêutica profilática de longa duração Vigilância clínica 12 a 24 horas Alta (assegurar avaliação clínica urgente na consulta)	Repetir dose igual e na resposta insuficiente prescrever anti fibrinolíticos, exceto quando contraindicados	Aumentar/introduzir terapêutica profilática de longa duração Vigilância clínica 12 a 24 horas Alta (assegurar avaliação clínica urgente na consulta)	Repetir dose igual à anterior (máximo de 90 mg/24 horas) com vigilância durante 12 horas e na resposta insuficiente prescrever anti fibrinolíticos, exceto quando contraindicados	
	Aumentar/introduzir terapêutica profilática de longa duração Vigilância clínica durante 24 horas Alta (assegurar avaliação clínica urgente na consulta)		Aumentar/introduzir terapêutica profilática de longa duração Vigilância clínica 24 horas Alta (assegurar avaliação clínica urgente na consulta)	

Na presença de edema laríngeo em progressão → Considerar entubação ou cricotirotomia → Internamento em Unidade de Cuidados Intensivos

Quadro 2 –Terapêutica profilática de curta duração

Angioedema Hereditário – Terapêutica profilática de curta duração					
Procedimentos dentários, cirúrgicos, endoscópicos e outros minimamente invasivos envolvendo cabeça e/ou pescoço a realizar no hospital de seguimento, sempre que possível					
Disponível terapêutica específica com C1 inibidor		**Indisponível terapêutica específica com C1 inibidor**			
1ª linha		**Situação de exceção**			
Todos os tipos de AEH e todas as formas especiais e não especiais: inclui todas as crianças, adultos, grávidas e mulheres em amamentação; Inclui pessoas com AEH que nunca tiveram crises (assintomáticos)		**Procedimento não emergente**		**Procedimento emergente**	
Mantem terapêutica profilática de longa duração quando prescrita e administrada		Iniciar ou aumentar a dose de terapêutica profilática de longa duração nos 5 dias anteriores e nos 3 dias posteriores ao procedimento		Mantem terapêutica profilática de longa duração quando prescrita e administrada	
Dia do procedimento: 1 a 6 horas antes do procedimento a administrar **Concentrado de C1-inibidor via endovenosa** * Crianças e adolescentes: dose de 15-30 UI/Kg via endovenosa em perfusão lenta a um ritmo de 1ml/min * Adultos, grávidas, mulheres em amamentação: dose de 20 UI/Kg até 1500 UI via endovenosa em perfusão lenta a 1ml/min Apresentação: Ampola 500 UI liofilizado + 1 frasco 10ml solvente Não diluir em soro fisiológico ou outra solução Para além da dose a administrar, dispor de fármaco específico em quantidade suficiente para tratamento de eventual crise		* Crianças ou adolescentes ou adultos, exceto grávidas ou mulheres em amamentação **Danazol: via oral** Dose: 2,5-10mg/kg até máximo 600mg/dia Apresentação:comp.200 mg/ **OU** * Crianças ou adolescentes ou adultos, exceto no primeiro trimestre da gravidez ou mulheres em amamentação **Ácido tranexâmico: via oral** Dose: 20-40 mg/kg/dia Apresentação: comp. 500mg **OU** * Crianças ou adolescentes ou adultos, exceto grávidas ou mulheres em amamentação **Ácido ε-aminocaproico** Dose: 0,17-0,43 g/kg/dia Apresentação: saquetas 3g		Antes do procedimento administrar: **Plasma fresco congelado** Tem risco potencial de desencadear crise Dose: 5-10 ml/Kg até máximo 400 ml, via endovenosa	
Procedimento decorreu sem crise	Procedimento decorreu com crise	Procedimento decorreu sem crise	Procedimento decorreu com crise	Procedimento decorreu sem crise	Procedimento decorreu com crise
Manter vigilância hospitalar nas 12 a 48 horas seguintes ou mais, conforme o procedimento	Inicia terapêutica da crise aguda (consultar Norma e algoritmo)	Manter vigilância hospitalar nas 12 a 48 horas seguintes ou mais, consoante o procedimento	Inicia terapêutica da crise aguda (consultar Norma e algoritmo)	Manter vigilância hospitalar nas 12 a 48 horas seguintes ou mais, conforme o procedimento	Inicia terapêutica da crise aguda (consultar Norma e algoritmo)

Quadro 2 –Terapêutica profilática de curta duração

Angioedema Hereditário – Terapêutica profilática de curta duração					
Procedimentos dentários, cirúrgicos, endoscópicos e outros minimamente invasivos envolvendo cabeça e/ou pescoço a realizar no hospital de seguimento, sempre que possível					
Disponível terapêutica específica com C1 inibidor		**Indisponível terapêutica específica com C1 inibidor**			
1ª linha		**Situação de exceção**			
Todos os tipos de AEH e todas as formas especiais e não especiais: inclui todas as crianças, adultos, grávidas e mulheres em amamentação; Inclui pessoas com AEH que nunca tiveram crises (assintomáticos)		**Procedimento não emergente**		**Procedimento emergente**	
Mantem terapêutica profilática de longa duração quando prescrita e administrada		Iniciar ou aumentar a dose de terapêutica profilática de longa duração nos 5 dias anteriores e nos 3 dias posteriores ao procedimento		Mantem terapêutica profilática de longa duração quando prescrita e administrada	
Dia do procedimento: 1 a 6 horas antes do procedimento a administrar **Concentrado de C1-inibidor via endovenosa** * Crianças e adolescentes: dose de 15-30 UI/Kg via endovenosa em perfusão lenta a um ritmo de 1ml/min * Adultos, grávidas, mulheres em amamentação: dose de 20 UI/Kg até 1500 UI via endovenosa em perfusão lenta a 1ml/min Apresentação: Ampola 500 UI liofilizado + 1 frasco 10ml solvente Não diluir em soro fisiológico ou outra solução Para além da dose a administrar, dispor de fármaco específico em quantidade suficiente para tratamento de eventual crise		* Crianças ou adolescentes ou adultos, exceto grávidas ou mulheres em amamentação **Danazol: via oral** Dose: 2,5-10mg/kg até máximo 600mg/dia Apresentação:comp.200 mg/ **OU** * Crianças ou adolescentes ou adultos, exceto no primeiro trimestre da gravidez ou mulheres em amamentação **Ácido tranexâmico: via oral** Dose: 20-40 mg/kg/dia Apresentação: comp. 500mg **OU** * Crianças ou adolescentes ou adultos, exceto grávidas ou mulheres em amamentação **Ácido ε-aminocaproico** Dose: 0,17-0,43 g/kg/dia Apresentação: saquetas 3g		Antes do procedimento administrar: **Plasma fresco congelado** Tem risco potencial de desencadear crise Dose: 5-10 ml/Kg até máximo 400 ml, via endovenosa	
Procedimento decorreu sem crise	Procedimento decorreu com crise	Procedimento decorreu sem crise	Procedimento decorreu com crise	Procedimento decorreu sem crise	Procedimento decorreu com crise
Manter vigilância hospitalar nas 12 a 48 horas seguintes ou mais, conforme o procedimento	Inicia terapêutica da crise aguda (consultar Norma e algoritmo)	Manter vigilância hospitalar nas 12 a 48 horas seguintes ou mais, consoante o procedimento	Inicia terapêutica da crise aguda (consultar Norma e algoritmo)	Manter vigilância hospitalar nas 12 a 48 horas seguintes ou mais, conforme o procedimento	Inicia terapêutica da crise aguda (consultar Norma e algoritmo)

Quadro 3 – Terapêutica profilática de longa duração

Angioedema Hereditário - Terapêutica profilática de longa duração			
	Androgénios atenuados orais	**Anti fibrinolíticos orais**	**C1-inibidor derivado do plasma ou lanadelumab via subcutânea (SC)**
Fármaco/ apresentação	**Danazol** (comp, 100 ou 200mg)	**Ácido ε-aminocaproico / ácido tranexâmico** (saquetas, 3g) / (comp 500mg)	**Concentrado de C1-inibidor via subcutânea (SC)** Frascos com 2000 UI ou 3000 UI liofilizados + 1 frasco de 4 ou 6 ml de solvente (500 UI/ml) **OU lanadelumab** via subcutânea (SC) (frascos com 300 mg/2ml)
Crianças e Adolescentes	**Não prescrever**	Exceto grávidas ou mulheres em amamentação ou quando existe contraindicação **Ácido ε-aminocaproico** Dose de 0,17-0,43 g/kg/dia, via oral, fracionados a cada 6 a 12 horas **OU** Exceto no primeiro trimestre de gravidez ou na mulher em amamentação ou quando existe contraindicação **Ácido tranexâmico:** Dose 20-40 mg/kg/dia, via oral fracionados a cada 6 a 12 horas, em crianças com mais de um ano de idade Atender à menor dose de fármaco capaz de manter o controlo clínico e com o mínimo possível de efeitos secundários	Adolescentes (idade igual ou superior a 10 anos) **Concentrado de C1 inibidor** Dose: 60 UI/Kg via subcutânea (SC) duas vezes /semana, ajustando a periodicidade de acordo com a resposta clínica. **OU** Adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos **Lanadelumab** Dose inicial de 300 mg via subcutânea (SC) a cada duas semanas, podendo reduzir-se para cada 4 semanas em pessoas com estabilidade clínica e sem crises agudas
Adultos	Adultos com AEH, exceto em grávidas, mulheres em amamentação ou quando existe contraindicação absoluta ou relativa Danazol dose de 200-600mg/dia, via oral Nota: atender à menor dose de fármaco capaz de manter o controlo clínico e com o mínimo possível de efeitos secundários	Exceto grávidas ou mulheres em amamentação ou quando existe contraindicação **Ácido ε-aminocaproico** Dose: 1,5-12g/dia via oral fracionados a cada 6 a 8 horas **OU** Exceto no primeiro trimestre de gravidez ou na mulher em amamentação ou quando existe contraindicação **Ácido tranexâmico** Dose: 1 a 3 gr/dia via oral fracionados a cada 6 a 12 horas Nota: atender à menor dose de fármaco capaz de manter o controlo clínico e com o mínimo possível de efeitos secundários	Adultos, incluindo grávidas e mulheres em amamentação e pessoas com contraindicação para androgénios/anti fibrinolíticos **Concentrado de C1 inibidor** Dose: 60 UI/Kg via subcutânea (SC) duas vezes /semana, ajustando a periodicidade de acordo com a resposta clínica. **OU** Adultos com contraindicação para androgénios/anti fibrinolíticos, excluindo grávidas e mulheres em amamentação **Lanadelumab** Dose inicial de 300 mg via subcutânea (SC) a cada duas semanas, podendo reduzir-se para cada 4 semanas em pessoas com estabilidade clínica e sem crises agudas Nota: atender à menor dose de fármaco capaz de manter o controlo clínico e com o mínimo possível de efeitos secundários.
	Ponderar suspender quando eficácia /controlo se prolonga por um período superior a 1 ano, avaliando benefício/risco		

ANEXO III

A informação a disponibilizar ao médico assistente deve englobar:

a) Informação sobre a doença, incluindo a diferença entre terapêutica farmacológica de alívio e de controlo;
b) Estabelecimento de estratégias de comunicação, garantir a acessibilidade aos cuidados de urgência e aos medicamentos;
c) Identificação de fatores desencadeantes ou de risco para crises agudas (Anexo I, Quadro 3);
d) Identificação de eventuais sintomas prodrómicos (fadiga extrema, mudanças súbitas de humor, dor abdominal, muscular ou articular, eritema *marginatum*, parestesias, entre outros) no risco futuro de crise aguda;
e) Todos os procedimentos dentários, cirúrgicos, endoscópicos e outros minimamente invasivos envolvendo cabeça e/ou pescoço a realizar, sempre que possível no hospital de seguimento da pessoa com AEH, tendo cada procedimento:
    i. Caráter prioritário, face ao risco futuro de crise aguda;
    ii. Vigilância clínica por um período de 12 a 48 horas, conforme avaliação do risco clínico, pela possibilidade de ocorrência de uma agudização subsequente.

Dirigido ao Médico Assistente - Padrão de comunicação nas transições de cuidados

ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

Definição e diagnóstico

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética rara, que se caracteriza, maioritariamente, por deficiência de inibidor da esterase de C1 (C1 Inibidor). Define-se por episódios recorrentes de edema assimétrico, doloroso, não pruriginoso, que tipicamente atinge as extremidades, face, genitais, mucosa intestinal e mucosa das vias aéreas superiores, incluindo a da laringe, com risco de asfixia e eventualmente morte. Podem ocorrer sintomas prodrómicos: fadiga extrema, mudanças súbitas de humor, dor abdominal, muscular ou articular, eritema *marginatum*, parestesias, entre outras. Classifica-se em 3 tipos: AEH tipo I (défice quantitativo de C1 inibidor), AEH tipo II (défice qualitativo de C1 inibidor) e AEH com complemento normal.

Tratamento – Consultar Norma da Direção-Geral da Saúde.

A existência de **fatores precipitantes** como *stress*, infeções, traumatismos, manipulações médico-cirúrgicas (incluindo manipulações dentárias ou procedimentos endoscópicos), fatores hormonais, medicamentosos (estrogénios, inibidores de enzima de conversão e fibrinolíticos) deve ser minimizada.

Tratamento anticoncecional na mulher e na adolescente com AEH: progestativos ou dispositivo intrauterino com progestativo (a sua colocação requer tratamento preventivo de curta duração) ou métodos barreira. Estrogénios estão contraindicados.

Tratamento agudo - As situações clínicas abaixo requerem tratamento de controlo de crise.

Absolutas
Edema laríngeo
Edema com envolvimento da face ou do pescoço
Crises abdominais graves
Crises incapacitantes com interferência na qualidade de vida
Crises incapacitantes com implicação na atividade escolar, lúdica, ocupacional ou profissional
Relativas
Dor abdominal ligeira a moderada com duração superior a 48 horas
Edema mucocutâneo ligeiro/moderado com duração superior a 48 horas
Acidente, queimadura ou traumatismo (minimização risco futuro)
Sintomas prodrómicos

Tratamento preventivo de curta duração

Todos os procedimentos dentários, cirúrgicos, endoscópicos e outros minimamente invasivos requerem terapêutica preventiva de curta duração e devem ser realizados no hospitalar de seguimento da pessoa com AH e com marcação prioritária.

Tratamento preventivo de longa duração

Deve ser introduzido para redução da frequência de episódios, da duração e gravidade das crises, quando se observa edema laríngeo, mais de 1 episódio de edema mucocutâneo por mês, mais de 1 episódio abdominal grave no último ano, mais de 1 episódio grave cervicofacial no último ano, ou compromisso na qualidade de vida no último ano.

Contraindicações:

- Androgénios atenuados (ex.: danazol e outros) contraindicados na gravidez, amamentação, crianças e adolescentes;
- Antifibrinolíticos (ácido ε-aminocapróico e ácido tranexâmico) contraindicados no primeiro trimestre da gravidez e amamentação.

Advertências: corticoides, anti-histamínicos e adrenalina não são eficazes no tratamento do angioedema hereditário.

ANEXO IV

Dirigido à pessoa adulta, exceto grávida ou lactante, e/ou representante legal e/ou cuidador

ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

Nome: _____
Diagnóstico de Angioedema Hereditário, tipo _____**com seguimento na Instituição de Saúde:** _____**contacto telefónico:** _____

O que é? O angioedema hereditário é uma doença genética rara, em que a deficiência da proteína C1 Inibidor induz episódios recorrentes de edema (inchaço) assimétrico, doloroso, não pruriginoso (sem comichão), que tipicamente atinge os membros, face, genitais, tubo digestivo e vias aéreas superiores, incluindo a laringe, com risco de asfixia e eventualmente morte. Podem ocorrer sintomas de alerta de início da crise: fadiga extrema, mudanças súbitas de humor, dor abdominal, muscular ou articular, eritema *marginatum* (vermelhidão na pele), parestesias (formigueiros), entre outras.

TRATAMENTO do ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO nos ADULTOS (exceto gravidez e amamentação)

TRATAMENTO AGUDO de CRISE:

Condições clínicas que requererem tratamento agudo urgente:

Absolutas
Edema laríngeo/edema da glote
Edema com envolvimento da face ou do pescoço
Crises abdominais graves
Crises Incapacitantes com interferência na qualidade de vida
Crises Incapacitantes com implicação na atividade escolar, lúdica, ocupacional ou profissional
Relativas
Dor abdominal ligeira a moderada com duração superior a 48 horas
Edema mucocutâneo ligeiro/moderado com duração superior a 48 horas
Acidente, queimadura ou traumatismo (minimização risco futuro)
Sintomas de alerta de início da crise

Deve ser portador de duas doses terapêuticas específicas para a crise de angioedema hereditário para que possa autoadministrar no domicílio ou receber o mais precocemente possível em qualquer unidade de saúde - **Icatibant: administração subcutânea lenta, preferencialmente na parede abdominal, de seringa pré-carregada**.

SE não é portador de terapêutica específica para a crise OU no caso de não responder à terapêutica instituída OU no caso de crise afetando a laringe DEVE contactar o número telefónico 112 (INEM) para transporte ao serviço de urgência/emergência mais próxima para iniciar tratamento específico: (consultar o seu plano terapêutico).

TRATAMENTO PREVENTIVO de CURTA DURAÇÃO

Todos os procedimentos dentários, cirúrgicos, endoscópicos e outros minimamente invasivos devem ser realizados no hospital de seguimento da pessoa com angiedema hereditário e com marcação prioritária.

No dia do procedimento: 1-6 horas antes do procedimento, administração de concentrado de C1 inibidor via endovenosa sob vigilância em ambiente hospitalar e na sua indisponibilidade iniciar ou aumentar dose de tratamento preventivo de longa duração nos 5 dias anteriores ao procedimento, e nos 3 dias subsequentes.

TRATAMENTO PREVENTIVO de LONGA DURAÇÃO

O tratamento preventivo de longa duração deve ser introduzido para redução da frequência de episódios, da duração e gravidade das crises, quando se observa edema laríngeo, mais de 1 episódio de edema mucocutâneo por mês, mais de 1 episódio abdominal grave no último ano, mais de 1 episódio grave cervicofacial no último ano, ou compromisso na qualidade de vida no último ano.

Medicamentos: Concentrado de C1 inibidor via subcutânea ou lanadelumab (adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos) ou androgénios atenuados (danazol) ou anti fibrinolíticos (ácido ε-aminocapróico ou ácido tranexâmico), atendendo às contraindicações e efeitos adversos dos fármacos.

Advertências: corticoides, anti-histamínicos e adrenalina não são eficazes no tratamento do angioedema hereditário.

ANEXO V

Dirigido a crianças e adolescente e/ou representante legal e/ou cuidador

ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

Nome: _____
Diagnóstico de Angioedema Hereditário, tipo _____
com seguimento na Instituição de Saúde: _____**contacto telefónico:**_____

O que é? O angioedema hereditário é uma doença genética rara, em que a deficiência da proteína C1 Inibidor induz episódios recorrentes de edema (inchaço) assimétrico, doloroso, não pruriginoso (sem comichão), que tipicamente atinge os membros, face, genitais, tubo digestivo e vias aéreas superiores, incluindo a laringe, com risco de asfixia e eventualmente morte. Podem ocorrer sintomas de alerta de início da crise: fadiga extrema, mudanças súbitas de humor, dor abdominal, muscular ou articular, eritema *marginatum* (vermelhidão na pele), parestesias (formigueiros), entre outras.

TRATAMENTO do ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO nas CRIANÇAS e ADOLESCENTES

TRATAMENTO AGUDO de CRISE:

Condições clínicas que requererem tratamento agudo urgente:

Absolutas
Edema laríngeo/edema da glote
Edema com envolvimento da face ou do pescoço
Crises abdominais graves
Crises Incapacitantes com interferência na qualidade de vida
Crises Incapacitantes com implicação na atividade escolar, lúdica, ocupacional ou profissional
Relativas
Dor abdominal ligeira a moderada com duração superior a 48 horas
Edema mucocutâneo ligeiro/moderado com duração superior a 48 horas
Acidente, queimadura ou traumatismo (minimização risco futuro)
Sintomas de alerta de início da crise

DEVE recorrer ao número telefónico 112 (INEM) para transporte ao serviço de urgência/emergência mais próxima para iniciar tratamento específico: concentrado de C1 inibidor ou icatibant (consultar

o seu plano terapêutico).

TRATAMENTO PREVENTIVO de CURTA DURAÇÃO

Todos os procedimentos dentários, cirúrgicos, endoscópicos e outros minimamente invasivos devem ser

realizados no hospital de seguimento da pessoa com angioedema hereditário e com marcação prioritária.

- ✓ No dia do procedimento: 1-6 horas antes do procedimento, administração de concentrado de C1 inibidor via endovenosa e na sua indisponibilidade, iniciar ou aumentar dose de tratamento preventivo de longa duração nos 5 dias anteriores ao procedimento, e nos 3 dias subsequentes, administração oral de anti fibrinolíticos (ácido ε-aminocapróico ou ácido tranexâmico) - consultar o seu plano terapêutico.

TRATAMENTO PREVENTIVO de LONGA DURAÇÃO

O tratamento preventivo de longa duração deve ser introduzido para redução da frequência de episódios, da duração e gravidade das crises, quando se observa edema laríngeo/glote, mais de 1 episódio de edema mucocutâneo por mês, mais de 1 episódio abdominal grave no último ano, mais de 1 episódio grave cervicofacial no último ano, ou compromisso na qualidade de vida no último ano.

Medicamentos: Concentrado de C1 inibidor via subcutânea ou antifibrinolíticos (ácido ε-aminocapróico ou ácido tranexâmico) ou lanadelumab via subcutânea (adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos).

CONTRAINDICAÇÕES: ANDROGÉNIOS ATENUADOS (danazol)

Advertências: corticoides, anti-histamínicos e adrenalina não são eficazes no tratamento do angioedema hereditário.

ANEXO VI

Dirigido à grávida ou lactante

ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

Nome: _____
Diagnóstico de Angioedema Hereditário, tipo _____
com seguimento na Instituição de Saúde: _____**contacto telefónico:**_____

O que é? O angioedema hereditário é uma doença genética rara, em que a deficiência da proteína C1 Inibidor induz episódios recorrentes de edema (inchaço) assimétrico, doloroso, não pruriginoso (sem comichão), que tipicamente atinge os membros, face, genitais, tubo digestivo e vias aéreas superiores, incluindo a laringe, com risco de asfixia e eventualmente morte. Podem ocorrer sintomas de alerta de início da crise: fadiga extrema, mudanças súbitas de humor, dor abdominal, muscular ou articular, eritema *marginatum* (vermelhidão na pele), parestesias (formigueiros), entre outras.

TRATAMENTO do ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO na GRAVIDEZ e AMAMENTAÇÃO

TRATAMENTO AGUDO de CRISE:

Condições clínicas que requererem tratamento agudo urgente:

Absolutas
Edema laríngeo/edema da glote
Edema com envolvimento da face ou do pescoço
Crises abdominais graves
Crises incapacitantes com interferência na qualidade de vida
Crises incapacitantes com implicação na atividade escolar, lúdica, ocupacional ou profissional
Relativas
Dor abdominal ligeira a moderada com duração superior a 48 horas
Edema mucocutâneo ligeiro/moderado com duração superior a 48 horas
Acidente, queimadura ou traumatismo (minimização risco futuro)
Sintomas de alerta de início da crise

DEVE recorrer ao INEM para transporte ao serviço de urgência/emergência mais próximo para iniciar tratamento específico (consultar o seu plano terapêutico).

TRATAMENTO PREVENTIVO de CURTA DURAÇÃO

Todos os procedimentos dentários, cirúrgicos, endoscópicos e outros minimamente invasivos devem ser realizados no hospital de seguimento da pessoa com angioedema hereditário e com marcação prioritária.

No dia do procedimento: (1-6 horas antes do procedimento), administração de concentrado de C1 inibidor 20U/Kg via endovenosa, em perfusão lenta 1ml/min.

TRATAMENTO PREVENTIVO de LONGA DURAÇÃO

O tratamento preventivo de longa duração deve ser introduzido para redução da frequência de episódios, da duração e gravidade das crises, quando se observa edema laríngeo, mais de 1 episódio de edema mucocutâneo por mês, mais de 1 episódio abdominal grave no último ano, mais de 1 episódio grave cervicofacial no último ano, ou compromisso na qualidade de vida no último ano.

Medicamento no tratamento preventivo de longa duração: concentrado de C1 inibidor via subcutânea.

CONTRAINDICAÇÕES: ICATIBANT, ANDROGÉNIOS ATENUADOS (danazol) e ANTI FIBRINOLITICOS (ácido ε-aminocapróico e acido tranexâmico).

Advertências: corticoides, anti-histamínicos e adrenalina não são eficazes no tratamento do angioedema hereditário.